UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 48

Contribution à l'Etude de l'Equilibre Glycémique après Pancréatectomie Large chez l'Homme

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

GABRIEL IMART

MEMBRES DU JURY	MM. GRIMOUD.	*Président.*
	VIRENQUE.	
	DARNAUD.	*Assesseurs.*
	DIEULAFE.	
	POULHES.	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE CLEDER

28, rue de la Pomme

1950

Contribution à l'Etude de l'Equilibre Glycémique après Pancréatectomie Large chez l'Homme

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0075

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 48

Contribution à l'Etude de l'Equilibre Glycémique après Pancréatectomie Large chez l'Homme

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

GABRIEL IMART

MEMBRES DU JURY	MM. GRIMOUD.	*Président*
	VIRENQUE.	*Assesseurs.*
	DARNAUD.	
	DIEULAFE.	
	POULHES.	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE CLEDER

28, rue de la Pomme

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR ..... BRUSTIER.
Doyens honoraires ..... GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologie et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Phatologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale ..	CALVET.
Clinique ophtalmologique ..	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie...	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.).
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique...	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique.	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)....	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.).	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LHEZ.
Urologie	LAPORTE.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA GRAND'MERE

En reconnaissance de la sollicitude toute maternelle dont elle n'a cessé de m'entourer.

A MA MERE ET A MON PERE

A qui, étant redevable de ma situation grâce aux encouragements donnés au cours de mes études primaires, secondaires et médicales, j'exprime mes remerciements filiaux et ma gratitude infinie pour les lourds sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MA SŒUR

Mes remerciements les plus affectueux pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

A MON PARRAIN

Qui, profitant de ses talents professionnels et de l'expérience acquise, m'a prodigué les conseils les plus judicieux dans l'art médical et m'a facilité ainsi d'atteindre avec plus d'aisance le but que je m'étais assigné.

A MA MARRAINE ET AUX MEMBRES DE SA FAMILLE

Qui, par leurs amabilités soutenues et leurs prévenances réitérées, ont su rendre ma vie d'étudiant bien douce et fort agréable.

A TOUS MES PARENTS

Mes pensées les plus affectueuses.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT
DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL GRIMOUD

Professeur de pathologie chirurgicale à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux.

Qui a bien voulu me confier un sujet de thèse d'une si importante actualité et me faire profiter de son expérience. En témoignage de profonde et respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur VIRENQUE

Professeur de Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.

Chirurgien des Hôpitaux.

Remerciements d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur DARNAUD

Professeur agrégé à la Faculté

Qui nous a guidé au cours de ce travail. Témoignage de profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur DIEULAFE

Professeur agrégé à la Faculté

Pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée au cours de nos études.

Monsieur le Professeur POULHES

Professeur agrégé à la Faculté

Avec nos plus sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOYEN
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES DE FACULTE :

Docteur Maurel, Docteur Lugan,
Docteur Vidal, Docteur Aubry, Lassère,
Bardou, Rouanet, Lignères, Icard.

A MES AMIS :

Docteur Bonhomme, Docteur Galau, B. Viguier
R. Bonhomme, P. Sudre, J. Bories, L. Boulade
M. Andrieu, F. Andrieu, P. Julie.

Introduction

La chirurgie du Pancréas est actuellement en complet développement, et il est permis de dire qu'il est maintenant possible de pratiquer chez l'homme des pancréatectomies d'exérèse dans un but curatif.

De prime abord, il peut sembler téméraire et surtout illogique de vouloir tenter de telles interventions sur une glande aussi importante au point de vue physiologique. N'est-ce pas condamner le malade à l'insuffisance pancréatique totale que de vouloir réaliser des pancréatectomies portant sur les trois-quarts ou la totalité de la glande ?

Au début de ce siècle, tout le monde est d'accord, physiologistes, anatomistes, chirurgiens, pour rejeter la résection totale ou subtotale du pancréas. Il existe, disent-ils, des impossibilités physiologiques, des impossibilités anatomiques, des impossibilités chirurgicales et cliniques.

Mais le perfectionnement des techniques d'exploration radiologique, les divers procédés de recherche de laboratoire permettent de confirmer un diagnostic souvent hésitant, porté à la suite de la seule recherche clinique.

La meilleure connaissance des conditions physiologiques de l'intervention, l'observation minutieuse des troubles post-opératoires montrent que les perturbations provoquées ne sont point aussi redoutables qu'il était permis logiquement de le supposer.

Enfin, la mise en œuvre de l'anesthésie moderne avec les méthodes de prévention du choc et les procédés de réanimation, la mise au point de la technique opératoire, permettant de nouvelles « audaces chirurgicales », ont permis d'aborder et de résoudre le problème de la pancréatectomie. Et, on peut appliquer à la résection pancréatique ce que SAUVE *disait de la gastrectomie : « Ces opérations récemment encore presque paradoxales sont maintenant acceptées. Elles sauvent de nombreux cancéreux et en sauveront encore davantage le jour où elles auront conquis les médecins comme elles ont conquis les chirurgiens et où ces derniers pourront pratiquer de bonne heure, sur des sujets encore vigoureux, ces interventions délicates. »*

Mais la pancréatectomie pose un double problème. Le pancréas est une importante glande de l'organisme qui sécrète, d'une part, le suc pancréatique indispensable à la digestion et, d'autre part, l'insuline hormone hypoglycémiante, pièce maîtresse du mécanisme glycorégulateur.

Nous ne nous occuperons pas ici du déficit exocrine. Nous avons surtout pour but d'étudier, de suivre la courbe post-opératoire de la glycémie. Nous verrons que, même après les pancréatectomies les plus larges, les troubles glycémiques sont pratiquement nuls, à part quelques variations dans

les jours qui suivent l'intervention. D'autre part, si la pancréatectomie totale nécessite un traitement post-opératoire à l'insuline, les besoins sont pratiquement comparables à ceux des diabétiques.

Ce travail a donc un triple intérêt.

INTERET D'ORDRE THERAPEUTIQUE:

Grâce à la possibilité actuelle de pratiquer des pancréatectomies d'exérèse, il est permis d'envisager une action directe sur le pancréas pour des affections déterminées.

C'est le cas notamment pour les cancers du pancréas où la thérapeutique médicale et la physiothérapie n'ont aucune efficacité; et ainsi, la pancréatectomie s'ajoute à la liste déjà longue des interventions d'exérèse pour cancers, opérations qui représentent malheureusement la seule arme thérapeutique efficace contre ce redoutable fléau.

C'est le cas également pour les pancréatites chroniques gauches, bien décrites par P. Mallet-Guy *et* A. Vachon (32) *lorsque les lésions sont strictement limitées à la moitié gauche de la glande et que le traitement médical ne donne aucun résultat.*

INTERET D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE:

Les pancréatectomies curatives pratiquées chez l'homme viennent rejoindre sur le plan physiologique les pancréatectomies faites sur les animaux de laboratoire, en particulier le chien.

Tout ceci sert à mieux faire connaître le rôle fonctionnel du pancréas, en particulier de sa fonction endocrine.

INTERET D'ORDRE PATHOGENIQUE:

L'étude des troubles du métabolisme des hydrates de carbone consécutifs à la pancréatectomie chez l'homme, fait apparaître certaines considérations des plus intéressantes, en particulier la relative modicité des besoins en insuline du pancréatectomisé humain et son insulinosensibilité.

Tout cela montre bien que la pathogénie du diabète humain spontané ou médical est beaucoup plus complexe que la pathogénie du diabète provoqué par dépancréatation, diabète chirurgical.

CHAPITRE PREMIER

Place actuelle de la pancréatectomie d'exérèse dans la thérapeutique

I) HISTORIQUE

Avant le début du siècle, ce sont surtout les physiologistes qui eurent recours à la pancréatectomie. Celle-ci, pratiquée sur des animaux de laboratoire, avait surtout pour but de déterminer le rôle fonctionnel du pancréas et en particulier de préciser la pathogénie du diabète sucré.

Mais depuis le début du siècle, ce sont surtout les chirurgiens qui réalisent l'extirpation du pancréas pour guérir l'homme de certaines affections, en particulier le cancer où l'action des médicaments et des rayons X se traduit par un échec complet.

C'est ainsi que l'on peut compter le nombre de pancréatectomies qui ont été pratiquées pour cancers du corps ou de la queue du pancréas.

Oberling et Guérin (38), ont relevé tous les cas connus d'exérèse de la queue du pancréas pour néoplasme. Ils sont au nombre de 11 et comptent

4 cas d'épithéliomas (Malthe, Franke, Kleinschmidt, Marogne) et 7 de sarcomes (Trendelenburg, Briggs, Routier, Malcoln, Vincent, Marogne, Marver). Il y eut quatre morts rapides, quatre morts après quelques mois, un mort après huit ans et deux malades considérés comme guéris.

Okinczyc ne relève que trois cas de pancréatectomies du corps du pancréas qui ont d'ailleurs donné trois guérisons opératoires.

Serafini opère un cancer du corps chez une femme de 45 ans. La mort survient un an et demi après par métastase musculaire et osseuse.

Gram, en 1929, opère un cancer Langerhansien du corps du pancréas. La malade guérit sans complications et cinq mois plus tard était en excellente santé.

Grekow, en 1931, chez un malade de 39 ans, découvre une tumeur qui semble évoluer depuis des années. Cette tumeur occupe la queue, le corps et une partie de la tête du pancréas. L'ablation en est pratiquée et la tête est sectionnée près du duodénum. La survie fut de seize ans.

Doberer, en 1938, rapporte deux cas de pancréatectomies subtotales.

Milhet, Dormay, Feyel (36) en 1940, pratiquent une pancréatectomie subtotale pour cancer du corps du pancréas à forme tumorale.

Harvey et Oughterson, en 1942, rapportent le cas d'un néoplasme du corps réséqué par pancréatectomie subtotale. Survie de cinq mois. Mort en pleine récidive.

Rockey, en 1943, rapporte un cas de pancréatectomie subtotale pour un néo envahissant.

Brunschwig, en 1944, présente cinq observations de pancréatectomies subtotales pour cancer du corps.

Brunschwig, Ricketts, Bigelow (4), en 1945, rapportent le cas d'une pancréatectomie avec gastrectomie totale, duodénectomie totale, splenectomie et surrénalectomie gauche pratiquée chez un diabétique et suivi de guérison.

C'est donc surtout dans ces dernières années que furent publiées des observations de pancréatectomies chez l'homme, suivies de succès. Et les chirurgiens américains Mac-Clure, Brunschwig, Priesley, Whipple ont publié des observations de pancréatectomies totales avec des survies importantes.

II) INDICATIONS ET RESULTATS DE LA PANCREATECTOMIE

Parmi les diverses modalités d'exérèse du pancréas, s'individualisent surtout trois types d'intervention.

— L'HEMIPANCREATECTOMIE GAUCHE ou plus simplement pancréatectomie gauche, intervention surtout mise en honneur en France par P. Mallet-Guy (26). Cette opération, qui est exactement une véritable amputation, consiste à laisser en place tête et col et à réséquer la moitié gauche de la glande.

— La DUODENO-PANCREATECTOMIE ou pancréatectomie céphalique de Villar, Desjardins, Sauve, Cotte (44), intervention où la technique plus complexe se complique de la nécessité

de reconstituer l'abouchement du canal de Wirsung, de rétablir le cours de la bile et de restaurer le transit digestif.

— La PANCREATECTOMIE TOTALE.

Quelles sont les indications de la pancréatectomie ?

A) Indications principales

1) *LES TUMEURS MALIGNES DU PANCREAS*, c'est-à-dire les cancers du pancréas dont, histologiquement, on distingue trois catégories (carcinomes langerhansiens, épithéliomas, sarcomes) et accessoirement les adénopathies ou métastases intra-pancréatiques.

Pendant de longues années, le cancer limité au corps ou à la queue du pancréas constitua la seule indication de l'hémi-pancréatectomie gauche.

Aujourd'hui, l'on pratique les exérèses totales ou très élargies qui sont en honneur en Amérique.

Et très récemment, en octobre dernier, au 32e Congrès Français de Chirurgie, L. Léger et J. Brehant (25), dans le rapport sur le traitement radical du cancer du pancréas, exposent les « servitudes physiologiques » de la pancréatectomie, sa technique et surtout ses indications :

- Duodénopancréatectomie pour les cancers de la tête et de l'ampoule de Vater;
- Pancréatectomie totale, résection ou pancréatectomie gauche pour les cancers du corps ou de la queue.

Quels sont les résultats ?

— En ce qui concerne les cancers de la tête et de l'ampoule, les résultats, sans être brillants, sont tout de même encourageants. Avec WAUGH et CLAGETT, LÉGER et J. BREHANT (25), considèrent qu'en présence d'un cancer de la tête du pancréas le chirurgien doit obéir à trois directives :

a) Le procédé opératoire doit être suffisamment radical pour donner une chance raisonnable de guérison;

b) La mortalité opératoire ne doit pas l'emporter sur les possibilités de guérison;

c) Le malade doit être laissé dans un état aussi proche de la normale que possible.

— En ce qui concerne les cancers du corps et de la queue, l'exérèse est susceptible, au prix d'une mortalité très raisonnable, de donner des survies appréciables.

II) *LES PANCREATITES CHRONIQUES.*

Les trois premières observations de pancréatectomies réalisées pour pancréatite chronique, furent présentées en 1936 à l'Académie de Chirurgie. P. BROCQ, qui avait bien voulu les rapporter, relevait « qu'elles ouvraient une voie très encourageante pour le traitement direct des lésions chroniques du pancréas limitées au corps ou à la queue de la glande. Il semble, ajoutait-il, que les faits, assez rares d'ailleurs, de pancréatites chroniques abordables chirurgicalement, constituent de meilleures indications pour l'hémipancréatectomie que les tumeurs du pancréas, tumeurs malignes notamment, dont les résultats éloignés restent bien misérables ».

R. Leriche, R. Soupault, R. Michel-Béchet ont réalisé chacun une pancréatectomie pour pancréatite.

Mais c'est surtout P. Mallet-Guy et A. Vachon (32), qui individualisent le syndrome de pancréatite chronique gauche, syndrome infiniment plus net que le syndrome droit masqué par des signes biliaires d'emprunt, et, partant, de diagnostic clinique habituellement facile. Cette pancréatite chronique gauche avec ses « constantes lésions nerveuses responsables de processus sans cesse récidivants d'autodigestion » constitue la principale indication de la pancréatectomie gauche. Les indications précises de cette intervention d'exérèse sont strictement limitées aux lésions étroitement localisées à la moitié gauche de la glande. C'est dans ces cas de pancréatites strictement gauches qu'ont lieu les véritables succès opératoires suivis de guérison.

B) Indications secondaires

I) *LES TUMEURS BENIGNES DU PANCREAS*

a) *Les kystes vrais.* — A part les kystes superficiels qui sont logiquement justiciables de l'énucléation, la pancréatectomie est ici indiquée d'autant plus que d'une part, très souvent, les tumeurs malignes revêtent l'aspect trompeur kystique ou pseudokystique, et d'autre part, le kyste vrai est une tumeur bénigne qui peut subir la dégénérescence maligne.

b) *Les adénomes langerhansiens.* — La pancréatectomie n'est ici indiquée que dans les cas très exceptionnels d'adénomes multiples.

II) *L'ETAT D'HYPERINSULINISME.*

Harris décrivit sous ce nom un syndrome caractérisé par l'apparition de crises d'asthénie, d'angoisse, de tremblements; par une sensation de faim violente, par des troubles visuels et paresthésiques. Tout ceci peut aboutir dans les formes graves à un état de confusion mentale, convulsions, délire, coma. Le signe capital est que les crises surviennent loin des repas et sont calmées par l'ingestion d'hydrates de carbone.

Wilder, Allan, Power et Robertson apportèrent la preuve que ce syndrome pouvait traduire l'évolution d'une tumeur des îlots.

Le traitement habituel de ces tumeurs est l'énucléation. Mais la résection du pancréas s'applique systématiquement aux faits d'hyperinsulinisme sans adénome. Et ici, le résultat définitif est fonction de l'étendue de l'exérèse tout comme dans les cas de thyroïdectomie pour maladie de Basedow, (pancréatectomie de réduction).

CHAPITRE II

Effets de la pancréatectomie sur l'équilibre-glycémique

Pour bien comprendre le devenir de la glycémie après pancréatectomie, il est nécessaire tout d'abord de connaître le mécanisme de la glycorégulation.

Nous envisagerons ensuite, d'une part, les effets de la pancréatectomie large et, d'autre part, les effets de la pancréatectomie totale.

I) MECANISME GLYCOREGULATEUR

Dans l'organisme humain, le taux normal du sucre sanguin est de 0 gr 90 à 1 gr 10. Ce taux est à peu près fixe à part quelques variations passagères après les repas. Or, cette stabilité est indispensable car, d'une part, l'hyperglycémie entraîne des accidents infectieux et expose à l'acidose; d'autre part, l'hypoglycémie aboutit au coma avec convulsions et la mort survient si le taux du glucose dans le sang tombe au-dessous de 0 gr 20.

Cette stabilité du taux du sucre sanguin est assurée par un système régulateur où l'on distingue classiquement :

a) une régulation endocrinienne;
b) une régulation nerveuse;
c) des centres de stockage.

A) Régulation endocrinienne

Elle comporte :

1) Des glandes hyperglycémiantes;
2) Des glandes hypoglycémiantes;
3) L'hypophyse.

1) *GLANDES HYPERGLYCEMIANTES.*

Ce sont :

— Les *surrénales:* qui, par l'intermédiaire de l'adrénaline et de la corticostérone, accélèrent la transformation en glucose du glycogène hépatique et musculaire.

— La *thyroïde* : la sécrétion thyroïdienne accélère la formation du glucose aux dépens du glycogène.

2) *GLANDES HYPOGLYCEMIANTES.*

Ce sont :

— Le *pancréas* : c'est la principale glande hypoglycémiante. Elle agit par l'intermédiaire de l'insuline découverte par Best et Banting et sécrétée par les *îlots de langerhans.*

L'insuline a surtout une action tissulaire. Son mécanisme d'action serait le suivant : elle augmente la combustion du sucre dans les tissus ; elle facilite le stockage du glucose dans le foie et dans le système lacunaire.

— Les *parathyroïdes* : l'extrait parathyroïdien agit dans le même sens que l'insuline sur le sucre sanguin.

Il y a d'autres glandes à sécrétion interne qui agissent dans le sens hypoglycémiant :

— Les *testicules*,

— Les *éléments lymphoïdes intestinaux*.

Mais leur rôle n'est que très secondaire et tout à fait accessoire.

3) *L'HYPOPHYSE.*

Cette importante glande, « pièce maîtresse de l'échiquier endocrinien », joue un double rôle. Elle est en effet à la fois hypoglycémiante et hyperglycémiante. Car elle sécrète d'une part la pancréaticostimuline, et d'autre part l'hormone diabétogène de Houssay et Young, ou contra-insuline, ainsi appelée par ce que l'action de cet extrait hypophysaire serait exactement antagoniste de celle de l'insuline.

B) Régulation nerveuse

Elle comporte :

1) Des centres glycorégulateurs ;
2) Le système vago-sympathique.

1) *CENTRES GLYCOREGULATEURS.*

L'existence de centres glycorégulateurs céphaliques est certaine, bien que leur localisation exacte ne soit pas bien connue.

On connaît surtout :

— Le centre diabétique bulbaire de Cl. Bernard.

— Le centre insulino-sécréteur de Zunz et La Barre.

2) *LE SYSTEME VAGO-SYMPATHIQUE.*

Le vague et le splanchnique transmettent très probablement au pancréas les incitations venues des centres.

Le sympathique est hyperglycémiant.

Le vague ou parasympathique est hypoglycémiant.

C) Centres de stockage

Ce sont : le foie et le système lacunaire.

1) *LE FOIE* où le glucose est emmaganisé sous forme de glycogène.

2) *LE SYSTEME LACUNAIRE* dont le rôle fondamental très important a été démontré par les travaux de l'Ecole toulousaine (Soula, Froment, Baisset, Bastien, Lansac). Dans le système lacunaire, le glucose est simplement stocké sans être transformé et demeure tel quel à l'état de réserve. L'importance de ce stockage lacunaire est donc considérable. Et l'on admet actuellement que dans le système hépatique le stockage est de l'ordre de 1 alors que dans le système périphérique il est de l'ordre de 9.

Conclusions. — Ainsi, par cet aperçu schématique du mécanisme glycorégulateur, il est aisé de comprendre que la pancréatectomie, en supprimant la principale glande hypoglycémiante de l'organisme, va entraîner l'apparition d'une hyperglycémie et créer ainsi le diabète le plus simple. celui de Minkowski et Chauffard, par l'unique manque d'insuline.

II) EFFETS DE LA PANCREATECTOMIE LARGE SUR L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE

Nous les étudierons tout d'abord sur le plan expérimental et ensuite chez l'homme.

A) Sur le plan expérimental

De très nombreuses expériences de pancréatectomies partielles, subtotales, larges ont été pratiquées sur les animaux de laboratoire et en particulier : le chien.

Le fait fondamental qui a été mis en évidence dès le début est le suivant : une glycosurie intense et persistant jusqu'à la mort apparaît constamment après extirpation totale du pancréas chez le chien. Elle fait défaut si l'extirpation n'est que partielle pourvu que le fragment de glande épargné ait un certain volume, quelle que soit la position de ce fragment dans l'abdomen ; et elle apparaît dès que l'on complète l'extirpation.

Pour bien comprendre ces faits, il n'est besoin que de citer les expériences de Hédon et d'Allen.

— *LES EXPERIENCES DE HEDON* (17) *ET DE MINKOWSKI* (34), ont affirmé qu'un très petit fragment de pancréas laissé en place lors d'une pancréatectomie suffit à mettre obstacle à l'hyperglycémie. « Si la glycosurie manque totalement après l'extirpation partielle, lorsque le fragment épargné a un certain volume (par exemple un quart de la glande, parfois bien moins) elle apparaît dans beaucoup de cas lorsque le fragment

conservé est très petit ou mal nourri. Mais la glycosurie est alors modérée et compatible avec une survie fort longue. C'est ce qui arrive notamment quand on conserve un petit morceau de pancréas au niveau de l'embouchure du canal de wirsung. »

Entre le diabète léger et le diabète grave, il y a toutes les transitions. Et somme toute, l'intensité du diabète est fonction du degré de l'insuffisance fonctionnelle du pancréas. Ce qu'il y a de remarquable c'est que cette insuffisance n'est pas proportionnelle à la quantité de glande enlevée. Souvent, un fragment très petit, gros comme une noisette, est un obstacle complet à la glycosurie. » (HÉDON).

— *LES EXPERIENCES D'ALLEN* (1), sont beaucoup plus significatives. F.M. ALLEN a précisé qu'un diabète léger apparaissait lorsqu'il ne restait que le 1/8 ou le 1/9 du pancréas et qu'il fallait pour observer un diabète grave la suppression des 9/10 de la glande.

Détaillons les expériences d'ALLEN :

a) Une pancréatectomie subtotale mais très large provoque chez le chien un diabète fatal.

b) Si l'on réduit l'étendue de la pancréatectomie, à partir d'un certain moment, l'évolution des symptômes dépend du mode d'alimentation de l'animal. Si le chien est exclusivement nourri de viande, aucun symptôme de diabète n'apparaît. La tolérance aux glucides est cependant très basse, puisque si l'animal mange du pain, la glycosurie apparaît aussitôt. Le retour au régime carné ne tarde pas à supprimer la glycosurie. Mais si l'ali-

mentation par le pain est longtemps maintenue, la glycosurie n'est pas réduite par le retour à l'alimentation carnée ; le diabète devient définitif et évolue comme un diabète grave, acidosique.

c) Si l'étendue de la pancréatectomie est encore réduite d'un degré, l'alimentation par le pain ne provoque pas de glycosurie, mais l'alimentation par le sucre la provoque et elle devient définitive si l'alimentation sucrée est maintenue assez longtemps.

Le pancréas de tous les animaux rendus diabétiques par les expériences *b* et *c* d'ALLEN présentait le même type de lésions : une dégénérescence hydropique des cellules bêta des *îlots de langerhans*. Au stade initial, cette lésion est intégralement réversible ; mais si l'hyperglycémie a été assez forte et assez prolongée la destruction des cellules à l'insuline est définitive.

On peut conclure de toute cette expérimentation qu'il existe une large marge dans les limites de laquelle l'amputation pancréatique ne compromet pas la fonction endocrine.

B) Chez l'homme

Actuellement, il existe de nombreuses observations de *duodéno-pancréatectomies* et de *pancréatectomies gauches*. Toutes les fois, on a suivi l'évolution post-opératoire de la courbe glycémique et les conclusions sont unanimes : la courbe dessine habituellement une pointe d'hyperglycémie; mais celle-ci est toujours éphémère et très sensible à l'administration d'insuline.

En voici des exemples :

Observation n° 1

Recueillie dans le Service de M. le Professeur Ducuing. Duodéno-pancréatectomie et gastrectomie totale combinés pour cancer de l'estomac avec métastase pancréatique.

(Professeur Grimoud, 10). (In-extenso).

L'observation que nous rapportons concerne un homme de 52 ans, atteint d'un cancer de l'estomac et ayant subi, en raison d'une adénopathie pancréatique constatée au début de l'intervention, la résection des trois premières portions du duodénum et de la tête du pancréas en même temps qu'une gastrectomie totale. Elle a été suivie de guérison opératoire.

EXAMEN

M. G..., sujet espagnol, chauffeur, sans antécédents pathologiques, a subi un examen radiologique systématique pour un amaigrissement et des troubles gastriques très imprécis remontant à trois mois. Les clichés mettent en évidence une lacune centrale avec infiltration de la petite courbure. C'est dans ces conditions que le malade est adressé le 3 mai 1949 dans le Service de M. le Professeur Ducuing.

A l'entrée, l'interrogatoire n'apprend aucun trouble fonctionnel nouveau ; l'examen clinique est négatif ; pas de tumeur dans l'épigastre, pas d'ascite, foie légèrement ptosé de consistance normale. L'impression générale est bonne ; sujet d'apparence robuste ; T.A. 14,5—7,5 ; électrocardiogramme normal. La seule tare organique paraît résider dans une bronchite chronique peu importante.

Les examens biologiques pratiqués indiquent :

1°) Tubage gastrique après histamine :
— H. CL.: néant dans les quatre prélèvements.
— Acidité totale : 0,365, 0,292, 0,328, 0,255.

2°) Examens préopératoires habituels ; les constantes biochimiques sont normales.
Le temps de saignement est augmenté (12 minutes).
— Le temps de coagulation sur lame est à 15 minutes.
— Le taux des G.R. à 5.500.000.

— Le taux des G.B. à 6.200 avec formule leucocytaire normale.
— Groupe sanguin : 0.

ACTE OPERATOIRE

Intervention le 13 mai 1949, docteurs GRIMOUD, LAPEYRÈRE, MONROZIES, PASQUIÉ.

Anesthésie en circuit fermé avec intubation trachéale (protoxyde, éther, oxygène. Mme BOISSON, CAMPAN).

Incision médiane sus-ombilicale ; l'intervention peut être divisée en trois temps :

— Exploration ;
— Exérèse ;
— Rétablissement de la continuité.

1°) *Temps d'exploration :* il s'agit d'un volumineux cancer du corps de l'estomac sans adhérence, ni propagation néoplasique directe aux organes voisins. Il existe des ganglions sur la chaîne coronaire et des ganglions sous-pyloriques, en particulier un gros ganglion néoplasique sur le bord supérieur de la tête du pancréas.

Il ne paraît pas y avoir d'autre décision possible que l'abandon de toute exérèse ou bien la gastrectomie totale élargie par une duodéno-pancréatectomie. En raison de l'état général excellent cette dernière conduite est décidée.

2°) *Temps d'exérèse :* On libère la grande courbure par décollement colo-épiploïque, puis la grosse tubérosité ; l'œsophage abdominal est assez facilement accessible (le malade n'a pratiquement pas d'appendice xyphoïde). Le cholédoque est découvert et sectionné entre deux ligatures. Décollement duodéno-pariétal ; le bloc duodéno-pancréatique se mobilise bien, mais on éprouve quelques difficultés à dégager derrière les vaisseaux mésentériques le processus uncinatus volumineux du pancréas. Le corps du pancréas est doucement soulevé et dégagé avec prudence de ses connections avec la grande veine mésentérique et le tronc porte. Puis, le pancréas est sectionné à l'aplomb du pédicule mésentérique entre deux ligatures modérément serrées, jouant le rôle de gar-

rot, ce qui permet de réaliser assez aisément l'hémostase de petites veines pancréatiques très nombreuses. Section et enfouissement du duodénum. Les pédicules vasculaires retenant encore la pièce opératoire sont successivement liés : l'artère pylorique puis l'artère coronaire près de son origine et la veine splénique. La pièce opératoire ne tient plus que par l'œsophage abdominal qui est sectionné sur le clamp.

3°). *Temps de rétablissement de la continuité :* La première anse jéjunale très longue est sectionnée ; ses deux extrémités fermées en deux plans et amenées en précolique dans l'étage supérieur de l'abdomen. L'anastomose œséphago-jéjunale est réalisée par le procédé de Lelèvre dans le segment efférent de l'anse grêle sectionnée ; le segment afférent est fixé au devant de l'anastomose, puis attiré vers la droite pour établissement de l'anastomose cholécysto-jéjunale. (Le cholédoque non dilaté ne se prêtant pas à l'anastomose). Les deux anses afférentes et efférentes sont réunies au pied par une jéjuno-jéjunostomie. Le moignon pancréatique n'est pas réimplanté dans l'intestin ; sa tranche est suturée et soigneusement enfouie avec un drain au contact.

Fermeture de la paroi.

Durée totale de l'intervention : 4 h. 30.

REANIMATION :

Perfusion de sang (1 litre 700).

Deux chutes de pression au moment de la dissection du pédicule mésentérique, puis de la veine porte, obligeant à interrompre momentanément l'intervention. La T.A. est finalement à 10—7.

LA PIECE OPERATOIRE comporte tout l'estomac, les trois premières portions du duodénum et la tête du pancréas.

EXAMEN HISTOLOGIQUE (Professeur agrégé Bimes) : épithélioma atypique à petites cellules basophiles ; même structure dans le ganglion.

SUITES OPERATOIRES

Elles peuvent être envisagées à un double point de vue chirurgical et physiologique.

1°) *Suites chirurgicales :* ont été faciles jusqu'au quatrième jour ; pas d'alimentation par voie buccale ; perfusion de sang et de sérum. Le quatrième jour, aggravation de l'état général tandis qu'apparaît un important écoulement par le drain. L'aspiration retire dans les 24 heures plus d'un litre de liquide clair dans lequel la recherche des ferments pancréatiques est négative. Le lendemain, l'état est très amélioré ; l'ingestion de liquide coloré permet de préciser que la fistule vient de l'anastomose œsophago-jéjunale. Cette fistule diminue progressivement d'importance pour se tarir complètement au bout de vingt jours.

Un mois après l'intervention, l'opéré présente à quelques jours d'intervalle deux épisodes douloureux aigus avec réaction péritonéale qui cèdent rapidement à la glace et se terminent par l'évacuation d'une petite collection. L'état général est bien conservé ; l'opéré est cependant à 15 kgs au-dessous de son poids antérieur ; mais son régime alimentaire est encore mal réglé et difficile à rétablir en raison de la double mutilation gastrique et duodénopancréatique. Le malade affirme que la courbe pondérale est en augmentation, ce qui sera à vérifier.

Il quitte le service deux mois après l'intervention en excellent état.

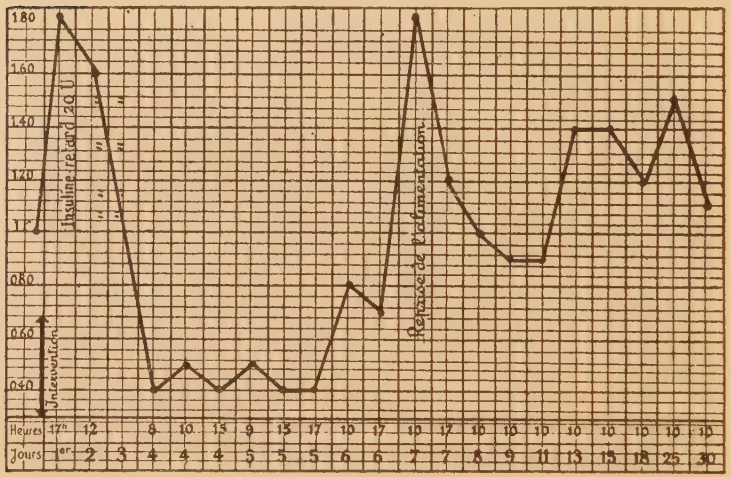
2°) *Suites physiologiques* de l'intervention ont été étudiées par les examens biologiques suivants :

— La protidémie est à 59/00.
— La cholestérolémie à 1 gr.
— La formule sanguine est peu modifiée :
G.R. à 4.638.000.
Hmgb à 80 %.
Valeur globulaire 0,93.
G.B. 10.700 avec légère polynucléose.

Deux ordres de recherches nous ont paru plus intéressantes à pratiquer chez notre opéré : elles concernent l'équilibre glycémique d'une part et la digestion des graisses d'autre part.

A) *Etude de l'équilibre clycémique*

Trois heures après la fin de l'intervention, la glycémie est à 1 gr 80 et l'on injecte 20 unités d'insuline retard. Le lendemain, la glycémie est à 1 gr 60. Nouvelle injection de 20 unités qui est répétée le troisième jour sans contrôle de la glycémie. Les quatrième et cinquième jours, le malade est dans le coma malgré l'arrêt de toute insulino-thérapie, coma dont il ne sort, après des injections de sérum glucosé, que pour y retomber très vite. La glycémie évolue entre 0 gr 40 et 0 gr 50.



Le graphique ci-joint montre que le sixième jour la glycémie est à 0 gr 80. Le septième jour à 1 gr 80 pour retomber à des chiffres presque normaux à partir du huitième jour, malgré l'ingestion d'hydrates de carbone et l'absence de toute insulino-thérapie. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée faite cinq semaines après l'intervention montre une flèche à 1 gr 80 et 2 gr respectivement une demi-heure et une heure après l'absorption du glucose ; au bout de deux heures la glycémie est revenue à la normale.

B) *Etude de la digestion des graisses*

Chez notre opéré dont les selles sont d'apparence normale, nous avons fait étudier la digestion des graisses. Cette épreuve a montré que plus de 80 % des graisses ingérées ne sont pas saponifiées et se retrouvent dans les selles.

Il est probable que cet important déficit est améliorable avec le temps et qu'il est, en outre, heureusement influencé par l'ingestion régulière d'extraits pancréatiques.

CONSIDERATIONS

Cette observation confirme après bien d'autres, qu'après une pancréatectomie large, la fonction glycorégulatrice, pour être moins souple et moins immédiate dans ses réponses que chez un sujet normal, ne semble pas notablement et durablement perturbée. Le trouble créé est vite compensé et sans analogie avec le diabète spontané ; la sensibilité à l'insuline est beaucoup plus importante que dans le diabète pancréatique ; l'emploi des insulines à action retardée paraît dangereuse chez ces opérés. (Ducuing, Grimoud). (7).

Observation n° 2

(Santy, P. Mallet-Guy, Croizat.
in-thèse de R. Lacour (24), Lyon 1948, résumé).

Malade âgé de 51 ans, qui présente cliniquement une tumeur épigastrique. Radiologiquement, la tumeur ne semble pas siéger sur l'estomac mais en arrière de lui, comprimant la région antrale.

ACTE OPERATOIRE

Intervention le 20 mars 1936 : pancréatectomie gauche pour kyste vrai.

SUITES OPERATOIRES

L'évolution post-opératoire de la courbe glycémique est la suivante : dans les vingt-quatre premières heures, présence d'acétone mais pas de sucre dans les urines. Glycémie à 1 gr 16 % le soir de l'opération. L'acétone, qui avait disparu du 26 au 31 mars, fut retrouvée à chaque examen jusqu'au 7 avril, en relation, semble-t-il, avec le jeûne, car à aucun moment on ne constata de glycosurie.

Le petites doses d'insuline (10 à 15 unités par jour) ont été administrées pendant cette période.

La glycémie s'éleva à :

— le 21 mars à 1 gr 88.
— le 23 mars à 1 gr 50.
— le 25 mars à 1 gr 70.
— le 31 mars à 1 gr 10.
— le 17 avril à 1 gr 32.

Une épreuve de glycémie provoquée pratiquée le 31 mars donna les taux suivants : à jeun 1 gr 10 ; une heure après l'ingestion de 30 gr de glucose : 1 gr 90 ; deux heures plus tard : 1 gr 30.

Observation n° 3

(P. Mallet-Guy et Féraldi.
in-thèse de R. Lacour (24), Lyon 1948, résumé).

Mme M..., 54 ans. L'examen clinique montre dans l'hypochondre gauche une masse dépassant de trois travers de doigt le rebord costal, masse tendue, de contours bien limités, se mobilisant un peu avec la respiration et peu douloureuse à la pression.

L'examen radiologique de l'estomac montre de face un refoulement très net de la partie moyenne de la portion verticale de la grande courbure sur laquelle se dessine une empreinte concave assez profonde.

ACTE OPERATOIRE

Intervention le 2 avril 1943 : pancréactectomie gauche pour épithélioma.

SUITES OPERATOIRES

Evolution post-opératoire la courbe glycémique :
— le 5 avril : 1 gr 25.
— le 8 avril : 1 gr 20.
— le 10 avril : 1 gr 22.
— le 14 avril : 1 gr 13.

Observation n° 4

(P. Mallet-Guy.
in-thèse de R. Lacour (24), Lyon 1948, résumé).

M. K..., 35 ans.
Cliniquement : syndrome abdominal aigu.

ACTE OPERATOIRE

Intervention le 26 avril 1939 : pancréatectomie gauche avec cholécystostomie pour pancréatite scléreuse.

SUITES OPERATOIRES

Suites glycémiques post-opératoires :
— le 26 avril : 1 gr 92.
— le 28 avril : 1 gr 54.
— le 1 mai : 1 gr 54.
— le 2 mai : 1 gr 64.
— le 11 mai : 1 gr 13.
15 unités d'insuline ont été administrées tous les jours.
Une épreuve d'hyperglycémie provoquée pratiquée le 24 mai a donné les résultats suivants : 1 gr 01, 1 gr 83, 1 gr 20.

Observation n° 5

(P. Mallet-Guy.
in-thèse de R. Lacour (24), Lyon 1948, résumé).

Mme B..., 31 ans, présente un syndrome douloureux épigastrique avec amaigrissement. L'examen clinique montre l'existence d'une masse épigastrique animée de battements. L'examen radiologique ne décèle aucune anomalie gastrique.

ACTE OPERATOIRE

Intervention le 21 décembre 1938 : pancréatectomie gauche pour pancréatite.

SUITES OPERATOIRES

a) Glycémie :

— 21 décembre : 1 gr 51.
— 22 décembre : 1 gr 82.
— 23 décembre : 1 gr 56.
— 24 décembre : 1 gr 44.
— 25 décembre : 1 gr 48.
— 26 décembre : 1 gr 54.
— 27 décembre : 1 gr 34.
— 28 décembre : 1 gr 23.
— 29 décembre : 1 gr 23.
— 30 décembre : 1 gr 10.
— 31 décembre : 1 gr 16.
— 3 janvier : 1 gr 15.
— 4 janvier : 0 gr 98.

Un traitement à l'insuline a été institué du 22 au 29 décembre : 15 unités les deux premiers jours ; 20 unités le troisième jour ; puis 10 unités.

b) Urines :

— 23 décembre : pas de sucre ; acétone +++.
— 24 décembre : pas de sucre ; acétone ++.
— 25 décembre : pas de sucre ; acétone +.
— 26 décembre : traces de sucre et d'acétone.
— 27 décembre : néant.

Observation n° 6

(P. Mallet-Guy.
in-thèse de R. Lacour (24), Lyon 1948, résumé).

ACTE OPERATOIRE

Intervention le 5 novembre 1935 : pancréatectomie segmentaire avec cholécystostomie pour pancréatite sclé-reuse.

SUITES OPERATOIRES

a) Glycémie :

— le 6 novembre : 2 gr
— le 8 novembre : 1 gr 31.
— le 10 novembre : 0 gr 92.
— le 14 novembre : 1 gr 06.
— le 21 novembre : 1 gr 05.
— le 30 novembre : 1 gr 11.

b) Urines :

— à aucun moment des suites opératoires, les urines n'ont contenu ni sucre ni acétone.

Observation n° 7

(P. Mallet-Guy, M. Chambon, M. Plauchu (31).
Retour à la normale d'une hyperglycémie par pancréatite sous l'effet d'une large pancréatectomie gauche).

La veille de l'intervention (19 décembre), on note à jeun une hyperglycémie bien que peu élevée à 1 gr 60°/00.

Le soir de l'opération (21 décembre), l'hyperglycémie monte à 3 gr 06 ; retombe le 22 décembre à 1 gr 76 ; passe le 23 décembre à 2 gr 08, puis à 3 gr 01 le 26 décembre avec glycosurie mais sans acétonurie, la diurèse oscillant entre 500 et 2.000 cm³.

On injecte 15 unités d'insuline les 25 et 26 décembre, puis 60 unités du 27 au 30. La glycémie s'abaisse ensuite régulièrement de 1 gr 90 le 30, à 1 gr 05 le 7 janvier, puis 1 gr 04 le 23 janvier et 1 gr 20 le 4 mars.

CONCLUSIONS

On observe une perturbation passagère du métabolisme des hydrates de carbone qui consiste en une poussée d'hyperglycémie toujours transitoire qui apparaît le soir même de l'intervention et disparaît graduellement et assez rapidement avec l'aide d'administration d'insuline pendant quelques jours.

L'étude de la courbe de glycémie post-opératoire montre bien les effets de l'intervention : tout d'abord, une augmentation immédiate du sucre sanguin, perturbation banale, signe classique de la maladie post-opératoire, puis retour à la normale de la glycémie.

En somme, les troubles du métabolisme des hydrates de carbone sont pratiquement inexistants et les besoins en insuline extrêmement faibles même après les pancréatectomies les plus larges. Ceci explique que les hydrates de carbone constituent la plupart du temps une fraction très importante de la teneur calorique du régime.

Pratiquement, en cas de pancréatectomie partielle, on laisse toujours assez de tissu pour subvenir aux besoins de la glycorégulation, tél l'opéré de BRUNSCHWIG qui ne présenta aucun trouble de cet ordre bien qu'on ne lui eut laissé qu'un fragment d'environ 1 cm^3.

III) EFFETS DE LA PANCREATECTOMIE TOTALE SUR L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE

A) Sur le plan expérimental

La pancréatectomie totale a été le point de départ de l'étude physiologique du pancréas endocrinien. Elle a été réalisée pour la première fois en 1889 par deux physiologistes allemands travaillant alors à Strasbourg, Von MEHRING et MINKOWSKI (34). Ces auteurs constatèrent qu'ils avaient réalisé un diabète expérimental.

Leurs expériences furent confirmées et complétées dès l'année suivante par Hédon (16), à Montpellier. L'animal expérimental de choix est le chien. L'extirpation totale du pancréas provoque chez lui les caractéristiques suivantes :

— Hyperglycémie permanente très nette de 3 5 gr/litre.

— Glycosurie permanente car la glycémie est en règle supérieure au seuil rénal du glucose (2 gr à 2 gr 50 par litre). La glycosurie est abondante même en l'absence d'ingestion de glucides ; cette dernière l'augmente considérablement.

— La polyphagie, la polydypsie, la polyurie vont de pair avec les symptômes précédents.

— Le quotient respiratoire s'abaisse vers 0,7 ce qui témoigne de la prédominance de la combustion des lipides et des protides sur celle des glucides.

— Le rapport D/N (c'est-à-dire glucose urinaire sur azote urinaire) s'établit rapidement de façon à peu près fixe autour du taux de 2,8 quand l'animal est à jeun ou privé de ration glucidique. Le fait témoigne de la néoglucogénèse à partir des protides. Ceci concorde d'ailleurs avec l'abaissement du quotient respiratoire.

— L'amaigrissement très rapide aboutissant à la cachexie témoigne du reste de cet appel fait aux réserves de protides et de lipides dont le métabolisme est profondément perturbé. La lipemie est augmentée.

— La réserve glycogénique du foie disparaît en quelques jours comme en témoignent les dosages

sur biopsies successives ; à l'autopsie, le foie ne contient plus qu'une très faible quantité de glycogène.

— L'évolution est très rapide: après apparition brusque dans les heures suivant la pancréatectomie, le diabète évolue vers la cachexie et la mort en moins d'un mois; même si on réduit les troubles associés de l'absorption des lipides et des protides par l'administration buccale de suc pancréatique qui compense la suppression de la sécrétion du pancréas externe.

— Le coma diabétique ne s'observe pas normalement chez le chien dépancréaté mais divers artifices peuvent cependant faire apparaître acidose et coma (HÉDON) notamment la suppression brusque de l'insuline et le régime cétogène chez un chien traité.

En résumé, l'extirpation totale du pancréas chez les animaux de laboratoire provoque tous les critères cliniques et biologiques du diabète sucré.

B) Chez l'homme

Les premières pancréatectomies totales ont été réalisées aux U.S.A. depuis 1943 à l'occasion de cancers du pancréas; elles entraînent un diabète sucré typique. Mais, si surprenant que cela puisse être, après extirpation totale du pancréas, les besoins en insuline sont assez modérés.

Des observations tirées de l'expérimentation animale, on avait estimé que les besoins en insuline de l'homme totalement dépancréaté devaient être de l'ordre de 300 unités d'insuline par jour, ou de 70 à 100 suivant les auteurs. Or, ces chiffres

sont très supérieurs à ceux que l'expérience clinique a montré être nécessaires. Ils excèdent rarement 30 à 40 unités par jour.

C'est ainsi que GREENFELD et SANDERS (15), rapportent le cas d'un malade ayant subi pour adénocarcinome de la tête une pancréatectomie totale avec gastro- et cholédoco-jéjunostomie. Son équilibre glycémique s'établit facilement avec 40 unités d'insuline-protamine zinc par jour pour un régime de 2.803 calories comprenant 404 grammes d'hydrates de carbone.

Toutes les observations publiées convergent pour faire apparaître la relative modicité des besoins en insuline chez l'être humain dépancréaté. Ces besoins se situent autour d'une trentaine d'unités pro-die, voire une quarantaine si le sujet se livre à une certaine activité. Telles sont les conclusions d'ensemble de FALLIS et SZILAGYI qui ont pu examiner complètement de tels opérés.

Mais la pancréatectomie totale pratiquée chez l'homme montre des faits encore plus étonnants. En effet, chez les sujets antérieurement diabétiques, les besoins en insuline sont parfois moindres qu'avant l'intervention.

RICKETTES, BRUNSCHWIG et KNOWLTON (40), rapportent les effets d'une pancréatectomie totale chez un diabétique : une pancréatectomie dont la réelle totalité a pu être vérifiée à la nécropsie, a été effectuée sur un malade atteint de diabète, de diarrhée chronique et d'un cancer du pancréas. La quantité d'insuline requise par le malade n'a pas augmenté après l'opération. Pour un régime contenant 400 gr d'hydrates de carbone, la quan-

tité d'insuline administrée était de 40 unités par 24 heures. Le taux du sucre sanguin normal le jour avait tendance à diminuer pendant la nuit. Avec trois injections d'insuline cristallisée par 24 heures, le taux de glycémie restait constamment normal. La réponse à une injection intra-veineuse de glucose a montré une courbe moins diabétique qu'il n'aurait été permis de le supposer. La cessation de l'insulinothérapie a amené la mort du malade en six jours par coma diabétique.

Fallis et Szilagyi (25), rapportent les deux cas suivants :

— Chez une ancienne diabétique soumise à 24 unités d'insuline par jour, après pancréatectomie totale, le besoin en insuline passe à 30-35 unités.

— Un diabétique avait besoin depuis quinze ans de 25 à 35 unités d'insuline par jour. Après pancréatectomie totale on lui fait 5 unités d'insuline-protamine-zinc le matin et un faible complément d'insuline le soir.

Une autre considération importante que fait constater l'extirpation totale du pancréas chez l'homme est l'hypersensibilité à l'insuline de l'être humain dépancréaté et la fréquence des accidents hypoglycémiques. En voici un exemple : dans les 36 premières heures après pancréatectomie totale l'opéré de Goldner et Clark (25) reçut quatre perfusions de 1.000 cm³ de sérum glucosé à 5 % et insuliné. La glycémie monta à 2 gr 92; on donne alors 20 unités d'insuline. Six heures plus tard survint un choc hypoglycémique avec glycémie à 0 gr 14. Une injection intra-veineuse de glucose

ramena ce chiffre à 1 gr 27 et on finit par équilibrer le patient avec 50 unités d'insuline pour 150 à 200 gr de glucose par jour.

En résumé, si les troubles du métabolisme des hydrates de carbone sont pratiquement nuls après pancréatectomie large, le problème est différent après pancréatectomie totale.

Qu'un très faible reliquat de tissu pancréatique soit suffisant à éviter les troubles de la série diabétique, on veut bien l'admettre ; mais le problème devient troublant quand on voit après pancréatectomie totale n'apparaître qu'un diabète très modéré.

Les besoins en insuline apparaissent relativement modiques, moindres que ceux qu'exigent la plupart des diabètes médicaux, excédant rarement 30 ou 40 unités d'insuline-pro-die, montrant par là que le trouble de la régulation glycémique est très complexe et ne saurait se réduire à la conception simpliste d'une banale déficience Langerhansienne. Paradoxe curieux, chez un sujet antérieurement diabétique, la dose d'insuline nécessaire après pancréatectomie totale peut être moindre qu'auparavant.

Il semble qu'il y ait donc un autre facteur que la carence insulinienne dans le diabète médical spontané.

Faut-il faire intervenir le rôle de l'hypophyse, des surrénales ou des autres endocrines, voire du système nerveux ? Faut-il supposer l'existence d'une hormone pancréatique opposée à l'insuline? Cette dernière hypothèse semblerait confirmée par le fait que, chez le chien rendu diabétique par

l'alloxan, la pancréatectomie totale diminue la gravité du diabète et permet d'abaisser les besoins en insuline.

Dans certains diabètes médicaux, où l'insulino-résistance et l'insulino-instabilité équivalent à la certitude d'une évolution rapidement fatale, la suggestion d'une pancréatectomie totale ne pourrait-elle être retenue ? D'autant plus que par ailleurs, le seuil d'excrétion rénale du glucose paraît s'élever chez le pancréatectomisé total et des glycémies de 2 gr, 2 gr 50 peuvent s'observer sans glycosurie.

Il y a là une série de faits d'observation qui demanderont, certes, confirmation. En attendant, il semble qu'on puisse conclure avec L. Léger et J. Bréhant (25), que des exérèses extrêmement généreuses de pancréas sont possibles et entraînent des troubles relativement restreints de la fonction endocrine ; mais le diabète qui en résulte est d'allure extrêmement capricieuse, insulinosensible et insulino-instable, difficile à maîtriser de façon satisfaisante, tout au moins dans les premiers temps.

De ce besoin anormalement bas d'insuline après pancréatectomie totale, on peut donc conclure qu'il existe dans le diabète spontané un élément qui fait défaut dans le diabète par simple dépancréatation.

En somme, par pancréatectomie totale, on crée le diabète le plus simple, celui de Minkowski et Chauffard, par l'unique manque d'insuline. De là découlent la modicité des besoins en insuline et

l'insulino-sensibilité. Alors que dans le diabète médical spontané les théories classiques admettent que :

— *Chez le jeune*, il y a surtout une inhibition de l'insuline probablement de nature hypophysaire (contra-insuline).

— *Chez l'adulte*, il y a surtout un très mauvais fonctionnement des centres de stockage.

En conclusion, la mise en œuvre de l'insulinothérapie qu'exige la pancréatectomie totale offre ce caractère particulier de nécessiter des doses modérées d'insuline, moindres que celles qu'exige souvent l'apparition d'un diabète chez un sujet possédant l'intégralité de son pancréas.

Conclusions

Quelles sont les conclusions que l'on peut tirer de cette étude de la glycémie après pancréatectomie ?

1°) On peut affirmer que cette chirurgie pancréatique « si neuve » est actuellement possible. On peut pratiquer chez l'homme des pancréatectomies d'exérèse dans un but curatif. Cela permet de s'attaquer directement à des affections déterminées, notamment cancer du pancréas où médicaments et physiothérapie ne donnent pas de résultats, et pancréatites chroniques gauches lorsque l'essai du traitement médical s'est soldé par un échec.

2°) L'évolution post-opératoire de la glycémie est différente suivant que l'on pratique une pancréatectomie subtotale ou une pancréatectomie totale.

— *Même après les pancréatectomies les plus larges*, les troubles du métabolisme des hydrates de carbone sont pratiquement nuls. L'examen répété des urines ne montre que rarement l'apparition de sucre et d'acétone. Mais il est constant que dans les suites opératoires immédiates, le taux de la glycémie augmente dans de fortes proportions.

Cette hyperglycémie, justiciable de l'administration d'insuline, n'est que temporaire et cède en 48 heures ou en une dizaine de jours et le taux du sucre sanguin revient alors rigoureusement à la normale.

— *Après pancréatectomie totale*, l'on observe toujours l'apparition d'un diabète sucré. Mais d'une part, ce diabète ne nécessite pas l'administration de fortes doses d'insuline. Bien au contraire, chez un sujet antérieurement diabétique, la dose d'insuline nécessaire après pancréatectomie totale peut être moindre qu'auparavant. D'autre part, le pancréatectomisé humain est très insulinosensible et il faut se méfier de la fréquence des accidents hypoglycémiques.

Tout ceci montre bien la différence entre le diabète spontané et le diabète provoqué. Alors que le diabète par simple pancréatectomie est dû uniquement à un simple déficit en insuline, le diabète humain spontané est beaucoup plus complexe. On fait habituellement intervenir dans sa pathogénie soit une inhibition de l'insuline probablement de nature hypophysaire, soit un mauvais fonctionnement des centres de stockage.

Mais certains auteurs, notamment Brunschwig. Ricketts, Knowlton, discutent l'existence d'un facteur extra-insulaire, l'anti-insuline, qui serait supprimé par la pancréatectomie. Faut-il donc supposer l'existence d'une autre hormone pancréatique opposée à l'insuline? A côté de la contra-insuline hypophysaire, existe-t-il une contra-insuline pancréatique ?

Sur ce point nous ne conclurons pas, mais nous reconnaîtrons avec L. Léger et J. Bréhant (25) que « cette chirurgie toute nouvelle fait entrevoir des faits troublants qui ébranlent nos connaissances de la glycorégulation ».

Vu :

Le Doyen, — *Le Président de Thèse,*

LEFEBVRE — GRIMOUD

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 26 mai 1950

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

Bibliographie

1. — F.M. Allen : Studies concerning glycosuria et diabetes. Un vol. Harward University Press, Cambridge (Mass.).

2. — E. Aubertin, A. Lacoste, R. Sarié : Apparition tardive de troubles glycorégulateurs à la suite de résection des canaux excréteurs du pancréas. (Soc. de Biol. de Bordeaux, séance du 16 nov. 1938, in : Soc. de Biologie, n° 5, t. 130, p. 488, 1939).

3. — Baisset : Equilibre glycémique et travail des glandes digestives. (Thèse Toulouse, 1932).

4. — Brunschwig, Ricketts et Bigelow : Pancréatectomie, gastrectomie totale, duodénectomie totale, splénectomie, surrénalectomie gauche chez un diabétique. Guérison. (Surgery, Gynecology, and Obstetrics, T. 80, n° 3, mars 1945, p. 252 ; in : *Journal de Chirurgie*, t. 63, n° 1-2, 1947, p. 73).

5. — Darnaud (Ch.) : Recherches expérimentales et cliniques sur l'équilibre glycémique (rôle de l'insuline). (Thèse Toulouse, 1935).

6. — Darnaud (Ch.), Souquet, Ferret et Denard : Une nouvelle conception du traitement du diabète : la méthode de Tolstoï. Etude analytique et critique. (In : *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 85, 14 novembre 1948).

7. — Ducuing, Grimoud, Lapeyrère : Sur les conséquences physiologiques de la duodéno-pancréatectomie. (In : 52e Congrès Français de Chirurgie, 3-9 oct. 1949. Informations et rapports).

8. — Garrigue : Contribution à l'étude clinique des cancers du corps et de la queue du pancréas, à l'occasion de sept observations personnelles. (Thèse Bordeaux, 1945, 1946).

9. — Gonnet : Les diabètes insulino-instables. (Thèse Lyon, 1945-1946).

10. — Grimoud, Lapeyrère : Duodéno-pancréatectomie et gastrectomie totale combinés pour cancer de l'estomac avec métastase pancréatique. (Soc. de Chirurgie de Lyon, séance du 22 déc. 1949. Rapport de P. Mallet-Guy. In : *Lyon Chirurgical*, t. 45, n° 3. p, 378).

11. — Guéniot : Physiologie du pancréas endocrinien. (In : *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 22 oct. 1949, p. 3.239).

12. — Graham (E.A.) : Application of surgery to hypoglycemie state due to islet tumors of pancreas and to other conditions. (Arthur Dean, Lecture). (*Proc. Inst. Med. Chicago*, 9, 213-232, 15 janvier 1933).

13. — Graham (E.A.)., Hartmann (A.F.). : Subtotal Resection of pancreas for hypoglycemia. (*Surg. Gynec. et Obst.* 59 : 474-479, sept. 1934).

14. — Graham (E.A.), Womack (N.A.) : Application of surgery to hypoglycemie state due to islet tumors of pancreas and to other conditions. (Athur Dean Lecture). (*Surg. Gyneg. & Obst.* 56 : 728-742. avril 1933).

15. — Greenfield (J.), Sanders (J.H.) : La pancréatectomie totale; étude physiologique post-opératoire. (Surgery St-Louis, 6 juin 1949, p. 824-838. In : *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 18 février 1950 p. 592).

16. — Hédon : Note sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas. (Compte rendu de la Société de Biologie, 25 oct. 1890).

17. — Hédon : Note sur l'extirpation du pancréas ; diabète sucré expérimental. (Arch. de Méd. Exp. 1er janvier 1891).

18. — Himsworth : Proc. of. Roy. Soc. of. Med., 11 février 1936.

18. — Himsworth : The syndrome of diabetes mellitus and its causes. (Lancet, 19 nov. 1949, p. 465).

20. — Houssay (B.A.), Martinez (C.) : Action préventive ou curative des thiouracilles ou de la cystéine sur les diabètes par pancréatectomie subtotale. Sté Argentine de Biol., séance du 2 sept. 1948. In : Compte rendu de la Société de Biol. n° 23, 24 déc. 1948, p. 1.573-1.574).

21. — Jacquet (P.), Péron (N.), Ferroir (J.), Perrier : Kyste hydatique calcifié de la queue du pancréas. Ablation totale. Diabète transitoire post-opératoire. Guérison. (Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, an. 57, n° 21-22, 27 juin 1941, p. 551. In : *Journal de Chirurgie*, n° 1-4, janvier-avril 1943, p. 76).

22. — Labbe (M.), Boulin (R.), Azérad et Soulié : Diabète et cancer du pancréas. (Bull. de la Soc. de Med. des Hôp., 11 juillet 1930).

23. — Labbe (M.), Boulin (R.), Uhry (P.) et Antonelli : Cancer du corps du pancréas et diabète. (In : Bull. de la Soc. de Med. des Hôp., 28 fév. 1936).

24. — Lacour (R.) : Indications et résultats de la pancréatectomie gauche. (Thèse Lyon, 1947-1948).

25. — Léger (L.) et Bréhant (J.) : Traitement radical du cancer du pancréas. (52e Congrès Français de Chirurgie, 3-9 octobre 1949. Informations et rapports, p. 1 à 150).

26. — Mallet-Guy (P.) : La pancréatectomie gauche. Indications et technique. (*Journal de Chirurgie*, XLVII, 1936, p. 771-791).

27. — Mallet-Guy (P.) : Hémipancréatectomie gauche dans trois cas de pancréatites chroniques localisées au corps de la glande. (Mém. Acad. de Chirurgie, LXII, 1936, p. 559-574).

28. — Mallet-Guy (P.) : La pancréatectomie dans les pancréatites chroniques. (*Journal International de Chirurgie*, mai-juin 1938).

29. — Mallet-Guy (P.) : Résultat éloigné (six ans) d'une pancréatectomie gauche pour pancréatite chronique. (Soc. Chir. Lyon, 15 janvier 1942).

30. — Mallet-Guy (P.) : La pancréatectomie gauche pour pancréatites chroniques. Résultats et indications. (*Progrès Médical*, LXXI, 1943, p. 50-52).

31. — Mallet-Guy (P.), Chambon (M.) et Plauchu : Retour à la normale d'une hyperglycémie par pancréatite chronique sous l'effet d'une large pancréatectomie gauche. (*Lyon Médical*, CLVII, 1936, p. 637-639).

32. — Mallet-Guy (P.) et Vachon (A.) : Pancréatites chroniques gauches. (Un vol. Masson & Cie, éditeurs, 1943, p. 83-84, 87-98, 121-123).

33. — Mathieu-Roux : La pancréatectomie dans le traitement des pancréatites chroniques gauches. (Thèse Lyon, 1939).

34. — Mehring (Von) et Minkowski : Diabètes mellitus nach pancreas extirpation. (*Zentralblatt für Klin. Med.* 8 juin 1889).

35. — Mérola, Etchegorry : Résultat éloigné d'une pancréato-gastrotomie. (Bul. de Soc. Chir. de Montévidéo, t. 7, n° 6-7-8, 1946. In : *Journal de Chirurgie*, t. 50, n° 1, p. 6, juillet 1937).

36. — Milhet, Dormay, Feyel : Cancer du corps du pancréas à forme tumorale traité par pancréatectomie subtotale. (Mém. Acad. de Chir. t. 56, 1940, p. 5-13).

37. — Milone (S.) : La chirurgia dell' sperinsulinismo. A proposito di un caso di pancreatectomia parziale per syndrome ipoglicemia da nocrosi pancreatica .(Boll. E. Mem. Soc. Piemontese Chir., 12, 1949, p. 176-193).

38. — Oberling et Guérin : Le cancer du pancréas. (Paris, 1931, Doin éditeur).

39. — Orator : Résultat éloigné d'une résection de la tête du pancréas. (*Ztrlbl. F. Chirurgie* an 66, n° 38, 23 septembre 1939).

40. — Ricketts (H.T.), Brunschwig (Al.), Knowlton (K.) : Effects d'une pancréatectomie totale chez un diabétique. (*American J. of Medicine*, vol. 1, n° 3, sept. 1946, p. 229-245. In : *Journal de Chirurgie*, n° 9, 1948, p. 487-488).

41. — Ricketts (H.T.), Brunschwig (Al.), Knowlton : (Proc. Society, Exper. Biology, N. F. 58-254).

42. — Sauve (L.) : Des pancréatectomies et spécialement de la pancréatectomie céphalique. (*Rev. Chir.*, 37, 1908, p. 113-152, 335-385).

43. — Thomason (G.) : Hyperinsulinism ; hypoglycemia, subtotalpancreatectomy. (*West J. Surg.*, 43, 185-192, avril 1935).

44. — Villar : La chirurgie du pancréas. (Rapp. XVIII[e] Congrès Français de Chirurgie, 1905, p. 411-724).

45. — Waugh (J.M.), Dixon (C.F.), Clagett (O.T.), Bollman (J.L.), Sprague (R.L.), Comfort (M.W.) : Pancréatectomie totale. Rapport présentant quatre cas de réussite et un rapport des observations métaboliques. (*Proceeddings of the Meetings of the Mayo Clinic Rochester*, 21, n° 2, 23 janvier 1946, p. 25-46).

Table des Matières

INTRODUCTION 9

Place actuelle de la pancréatectomie d'exérèse dans la thérapeutique 13

— *Historique* 13

— *Indications et résultats* 15

Effets de la pancréatectomie sur l'équilibre glycémique 21

— *Mécanisme glycorégulateur* 21

— *Effets de la pancréatectomie large* 25

— *Effets de la pancréatectomie totale* 38

CONCLUSIONS 47

BIBLIOGRAPHIE 51